

# Parkinson's disease : some pharmacotherapeutic aspects

Citation for published version (APA):

Jansen, E. N. H. (1994). *Parkinson's disease : some pharmacotherapeutic aspects*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19940602ej>

## Document status and date:

Published: 01/01/1994

## DOI:

[10.26481/dis.19940602ej](https://doi.org/10.26481/dis.19940602ej)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## **CHAPTER 12**

### **SUMMARY and SAMENVATTING**



## Summary

This thesis deals with pharmacotherapy in Parkinson's disease. General aspects of the pathogenesis and medical treatment of Parkinson's disease are discussed, and some particular aspects of the treatment and the complications of treatment are dealt with in more detail.

Chapter 1 is a general introduction and describes the clinicopathologic features of Parkinson's disease, the problems with diagnostic criteria of idiopathic Parkinson's disease and Parkinsonism. The new classification criteria of the United Kingdom Parkinson's disease Society Brain Bank facilitate a more reliable diagnosis, mainly based on inclusion and exclusion criteria. The accuracy of the clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease is debated, establishing that about 25 percent of patients with a clinical diagnosis of Parkinson's disease actually have other causes of parkinsonism. Clinical heterogeneity is common even in patients unquestionably diagnosed as having Parkinson's disease. Changing concepts of Parkinson's disease with respect to both the clinical and the pathological spectra also hamper a definite answer to the genetic etiologic factors in Parkinson's disease.

Chapter 2 gives a review on the rationale of pharmacotherapy in Parkinson's disease. Symptomatic therapy with dopamineprecursors is discussed, which is based on the deficiency of nigrostriatal dopamine and tries to enhance dopaminergic transmission in the basal ganglia. Levodopatherapy is the backbone of pharmacotherapy in Parkinson's disease. Slow-release levodopa preparations and dopamine agonists are mainly used to alleviate or prevent the levodopa and disease related response-losing and response-fluctuations. Special attention has been given in this chapter to recent insight in the possibility of neuroprotection and neuronal rescue, referring to a growing interest in slowing progression of PD by protecting surviving neurons. Bill Langston's finding that MPTP can induce Parkinsonism and that deprenyl prevents MPTP-induced Parkinsonism, has played a pivotal role in the stimulated interest in anti-oxidative therapy. Recently the MAO-B-inhibiting property of deprenyl has been extended to MAO-B independent actions of deprenyl, based on the hypothesis that deprenyl increases trophic support to damaged neurons by adjacent reactive astrocytes.

Chapter 3 describes the topic of neuroprotection by the MAO-B-inhibitor selegiline in some detail. Although the primary cause of Parkinson's disease remains unknown, four theories assign an essential role in the putative mechanisms leading to cell death in the zona compacta of substantia nigra. These theories are discussed:

1. Iron ( $\text{Fe}^{2+}$ ) is cytotoxic and leads eventually to decrease of striatal dopamine.
2. Environmental neurotoxins (like MPTP) imitate idiopathic Parkinson's disease extremely closely; the ultimate mechanism of cell killing is presumably mitochondrial complex I poisoning.
3. Endogenous MAO-B mediated (auto-)oxidation of dopamine leads to the production of toxic oxygen free radicals with potential for nigral degeneration.
4. Inherited variations in handling of xenobiotics and endogenous toxins could lead to increased susceptibility to Parkinson's disease.

The results of the DATATOP trial are discussed. These deprenyl studies of patients in early stages of Parkinson's disease support a recommendation for treating these patients with deprenyl 10 mg/day. It has proven unlikely that these studies will provide conclusive data regarding the mechanism of Deprenyl's benefit in Parkinson's disease.

Chapter 4 describes the results of a multicenter study on the potency of the oral slow-release levodopa preparation Madopar HBS to alleviate response fluctuations. Patients with clear-cut 'wearing-off' type of response fluctuations seem particular good candidates for the treatment of these newly developed levodopa preparations. Random oscillations and freezing-episodes were found to be resistant to slow-release levodopa oral administration regimes. Especially in severely disabled patients the therapeutic response to the first morning dose of Madopar HBS appeared too slowly, and therefore a combination with standard Madopar still seems necessary.

Chapter 5 describes a study in co-operation with the late Jan Meerwaldt, of the use of Madopar HBS in Parkinsonian patients with nocturnal and early-morning disabilities. Although James Parkinson in his Essay on the Shaking Palsy observed that sleep came as a merciful release to sufferers of the malady, for many individuals with Parkinson's disease the night brings with anguish, pain and a crippling despair. In an attempt to combat some of the areas of nocturnal difficulty, patients in this study took Madopar HBS before retiring. This anti-noctum levodopa regimen

did lead to a considerable diminution in nocturnal akinesia and in the frequency of waking-up. The results provoked by Madopar HBS on these nocturnal akinetic wearing-off phenomena are in agreement with the pharmacokinetic profile of this preparation.

Chapter 6 reports the results of a national multicenter study ( by the Dutch Sinemet Study Group ) on the experiences of the clinical efficacy of Sinemet CR versus standard Sinemet in patients with fluctuating Parkinson's disease. The fourth generation of controlled-release carbidopa/levodopa, termed Sinemet CR, is formulated as a slowly erodible matrix containing carbidopa and levodopa. In this double-blind randomized study Sinemet CR showed to be superior in efficacy: reduction in fluctuations in motor performance. The results in this study on the short-term beneficial effect of slow-release levodopa preparations are a consequence of more constant levodopa plasma levels, and thus confirm the hypothesis that response fluctuations may in part be attributed to the pharmacokinetic properties of oral levodopa, a quick-release formulation with a short plasma half-life.

Chapter 7 describes the results of a national double blind randomized study comparing the efficacy and tolerability of standard bromocriptine versus sustained-release bromocriptine. The introduction of therapy with standard bromocriptine is frequently complicated by peripheral adverse events, mainly concerning orthostasis and nausea. These unwanted effects prevent reaching an effective dosage of bromocriptine. Parlodel SRO was superior compared to standard Parlodel in tolerance, and thus it is seems possible for more Parkinson patients to be treated with this dopamine agonist in effective dosages.

Chapter 8 describes some results of the research group of the Neuropharmacology department in Medisch Spectrum Twente in Enschede with that oldest dopamine-agonist: Apomorphine. The rediscovery of Apomorphine, which is active at both D-1 and D-2 receptors, has essentially been achieved by the Middlesex Hospital Research Group in London (Andrew Lees, Gerald Stern and Merton Sandler). Enschede was able to take the position of a 'satellite' research unit. Apomorphine is used in the search for D2 receptor status in the diagnostic phase of Parkinson's disease. Apomorphine is extremely efficacious in the treatment of 'off' periods, by subcutaneous injections, and in the continuous treatment by subcutaneous infusion using portable pumps. As an alternative to subcutaneous injections, intranasal

administration of Apomorphine is also quite an efficacious and reliable method to overcome 'off' status. Also reported is an original study of the pharmacokinetics of Apomorphine levels in cerebrospinal fluid and plasma. This research indicated that Apomorphine levels in the cerebrospinal fluid reflect the pharmacologic motor effects of Apomorphine administration in Parkinson patients more accurately than the conventional estimation of Apomorphine plasma levels.

Chapter 9 reports an unsuspected adverse event of anti-depressant treatment in Parkinson's disease. Depression is only recently a major focus of study in PD, although there is little controversy regarding the frequency of depression in Parkinson's disease.

Nearly half of the patients with Parkinson's disease are depressed, the most frequent forms of which are major depression and dysthymic disorders. Especially depression with psychomotor retardation seems to be more or less specific for a neurologic disorder with dopamine deficiency in the basal ganglia. The report describes the increase of Parkinson disability after fluoxetine medication, underlining indirect dopamine-antagonistic properties of this serotonin re-uptake inhibitor and the intimate link between serotonin and dopamine in the pathogenesis of signs and symptoms of Parkinson's disease.

Chapter 10 also deals with the dopamine and serotonin interplay in the symptomatology of Parkinson's disease. Atypical neuroleptics, like Clozapine, combine pharmacological actions on dopamine and serotonin receptors, and confirm the serotonin and dopamine interactions in the nigrostriatal and mesolimbic pathway. Although the relevance of dopaminergic deficiency for the pathophysiology of tremor in PD is at least questionable, the ratio of serotonin and dopamine affinity may be critical for the role of Clozapine in alleviating tremor in Parkinson's disease. The potentially fatal agranulocytosis provoked by Clozapine in a frequency of 1% is a caution, of course, against gratuitous use of this compound in neuro-psychiatry.

Chapter 11 - concluding remarks - gives a historical review of momentous discoveries in the neuropharmacology of PD, and summarizes some implications for pharmacotherapy in PD.

Chapter 12 summarizes our findings, and reviews the conclusions of the separate chapters.

All chapters have been published or are accepted for publication. These separate papers consequently are more or less repetitious, which does give resemblance to scientific papers in general.





## Samenvatting

In dit proefschrift worden enkele aspecten van farmacotherapie bij de Ziekte van Parkinson besproken. Een overzicht wordt gegeven van de conventionele en de meer recente inzichten in de pathogenese en de medicamenteuze therapie bij de Ziekte van Parkinson. Ook enkele bijzondere behandelingsmodaliteiten worden beknopt of zelfs anekdotisch beschreven.

Hoofdstuk 1 is bedoeld als inleiding in de kliniek, de pathofysiologie en de differentiaal diagnostiek van de Ziekte van Parkinson. Inclusie- en exclusie-criteria voor het stellen van de diagnose 'Ziekte van Parkinson' worden beschreven, o.a. aan de hand van de meer recente classificatie-criteria van de Engelse 'Parkinson's disease Society Brain Bank'. Er zijn veel aanwijzingen - vooral gebaseerd op studies tot stand gekomen door een hechte samenwerking van klinisch neuroloog en neuropatholoog - dat de nosologische entiteit 'De Ziekte van Parkinson' niet zo duidelijk omschreven kan worden. Het is derhalve wellicht zinvol termen als Idiopathisch Parkinsonisme, Syndroom van Parkinson of Lewy Body Disease te gebruiken. Klinisch neurologische en neuropathologische diagnostische criteria kunnen bovendien weinig gebruikt en gewaardeerd worden indien - zoals toenemend wordt beschreven en herkend - er een overlapping is van verschillende neurologische degeneratieve ziektebeelden als Ziekte van Parkinson, Ziekte van Alzheimer en Amyotrofische Lateraalsclerose. Voor het parkinsonisme is dan wellicht typisch de hyperactiviteit van dopaminerge neuronen (o.a. in de substantia nigra) die tot eerdere celsterfte aanleiding geeft. Een typisch 'wear and tear' gebeurtenis dus.

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht in de medicamenteuze therapie bij de Ziekte van Parkinson. De symptomatische palliatieve behandeling met levodopa wordt uitvoerig besproken: tengevolge van degeneratieve afwijkingen in de substantia nigra ontstaat een min of meer selectief defect van het enzym tyrosine hydroxylase, het exogeen toegediende levodopa kan het al langdurig aanwezige dopamine tekort in de basale ganglien 'overwinnen' en de postsynaptische dopamine transmissie 'weer aan de gang krijgen' met alle klinisch-functionele gevolgen van dien. Levodopamedicatie bij de Ziekte van Parkinson is nog steeds de meest succesvolle therapie - ook op de lange termijn. Een afgeleide van de levodopathapie is de levodopa met vertraagde afgifte in het

maagdarmkanaal. Tengevolge van de farmacokinetische eigenschappen en beperkingen van levodopa en dopamine kunnen Madopar HBS en Sinemet CR de 'eb en vloed' mechanismen van conventioneel oraal levodopa verminderen en een meer continue stroom van levodopa en dopamine aan de basale ganglien toeleveren. Dopamine-agonisten - vooral indien voorzien van een lange halfwaardetijd - kunnen een zelfde effect te weeg brengen.

Behalve deze symptomatische medicamenteuze behandeling van de Ziekte van Parkinson, zijn er recent ook argumenten om neuroprotectieve medicamenten voor te schrijven. Neuroprotectie is gebaseerd op de hypothese dat de verschillende pathogenetische mechanismen die een rol spelen bij de Ziekte van Parkinson (oxydatieve stress, defecte mitochondriale complex I activiteit, en excessieve belasting met 'excitatory amino acids') een continue beschadigende factor vormen voor de dopaminerge neuronen, en dat met medicamenten als MAO-B-remmers de resterende (door compensatie overactieve) dopaminerge neuronen verdere beschadiging kan worden verminderd of zelfs voorkomen. Cruciaal in dit opzicht was de ontdekking dat MPTP, een aan heroïne verwante stof, parkinsonisme kan veroorzaken en dat MAO-B-remmers deze selectieve toxiciteit van de dopaminerge neuronen in de substantia nigra door MPTP kan voorkomen. Wellicht zijn het de neurotrofische eigenschappen van deze preparaten die een zodanige beschermende werking tot stand brengen (de zogenaamde 'neuronal rescue'). Het 'occam's razor' geldt dan dus ook voor de dosering van een preparaat dan ten onrechte een 'MAO-B-remmer' wordt genoemd.

Hoofdstuk 3 behandelt in meer uitgebreide zin het onderwerp van neuroprotectie zoals dat mogelijk wordt gerealiseerd door de MAO-B-remmer Selegiline. Met neuroprotectie wordt dan uitdrukking gegeven aan een bescherming van de zona compacta cellen in de substantia nigra tegen vier schadelijke factoren.

1. IJzer ( $Fe_{2+}$ ) is schadelijk voor de cel en er zijn argumenten voor een overbelasting aan ijzer voor de genoemde dopaminerge cellen.
2. Neurotoxines, zoals MPTP, kunnen selectief de dopaminerge neuronen beschadigen, en als zodanig parkinsonverschijnselen - zowel klinisch als neuropathologisch - doen ontstaan.  
Metaboliëten van het MPTP zijn zeer toxisch voor het complex I gedeelte van de mitochondriën in de neuronen en kunnen op deze manier celsterfte bewerkstelligen.
3. Auto-oxydatie van het endogene dopamine door het overvloedig aanwezige MAO-B-enzym kan toxische zuurstofradicalen genereren die

direct (lipidenperoxydatie) of indirect (complex I) de celdegeneratie veroorzaken.

4. Erfelijke factoren die de snelheid en de effectiviteit van detoxificatie van endogene of exogene toxines bepalen.

In dit hoofdstuk worden de resultaten van de DATATOP studie besproken. Deprenyl (Selegiline) therapie bij de-novo Parkinson patiënten kan de therapie met levodopa uitstellen. Hoewel de interpretatie van de resultaten van deze DATATOP studie niet eenduidig is en kan worden, heeft een en ander er wel toe geleid dat Deprenyl wordt voorgeschreven als eerste keuze preparaat bij de medicamenteuze behandeling van de Ziekte van Parkinson.

Hoofdstuk 4 behandelt de resultaten van een Nederlandse multicenter studie met het preparaat Madopar HBS, een levodopa met vertraagde afgifte, bij de behandeling van Parkinson patiënten met responsfluctuaties. Patiënten met voorspelbare schommelingen in motor prestatieniveau bleken gunstig te reageren op Madopar HBS. Dit bleek niet het geval met andersoortige responsfluctuaties. Een nadeel van het Madopar HBS, namelijk de verlaging van Cmax en de verlenging van de Tmax, veroorzaakt veelal echter verminderde werkzaamheid vooral 's morgens. Monotherapie met Madopar HBS blijkt dan ook in het geval van al aanwezige responsfluctuaties niet goed mogelijk.

Hoofdstuk 5 is een artikel over de effectiviteit van Madopar HBS bij de nachtelijke problemen zoals door veel patiënten met de Ziekte van Parkinson worden ervaren. Er zijn wel aanwijzingen dat er bij de Ziekte van Parkinson slaapstoornissen in engere zin zijn, maar zeker worden vele Parkinson patiënten in hun slaap gestoord door effecten van levodopa, zoals 'wearing-off' fenomeen in de nacht en onrustige slaap ('vivid dreams'). Madopar HBS had een gunstig effect bij veel patiënten in de studie op de nachtelijke problemen. Deze studie was een gevolg van de zeer gewaardeerde samenwerking met Dr. Jan Meerwaldt.

Hoofdstuk 6 is het artikel van de GSSH (Gemengde Studie Sinemet Holland). Het bevat de resultaten van een studie met Sinemet CR en standaard Sinemet bij Parkinson patiënten met responsfluctuaties. Sinemet CR geeft door langzame erosie van zijn matrix in niet-zuurmilieu een vertraagde afgifte van carbidopa en levodopa. In vergelijking met standaard Sinemet was er een significante vermindering van het aantal fluctuaties in motor prestatieniveau. De betrouwbaarheid van de Parkinson patiënt en zijn partner bij het registreren van respons-

fluctuaties werd nog eens bevestigd, evenals de moeilijkheid om een dubbelblinde onderzoeking te verrichten met twee zo verschillende levodopapreparaten.

Hoofdstuk 7 is een weergave van de Nederlandse multicentrische studie met standaard Parlodel en Parlodel SRO. Het betreft een vergelijkende dubbelblinde studie naar de effectiviteit en de tolerantie van deze twee dopamine-agonisten. Met name werd gekeken of bij gelijkblijvende effectiviteit een verbeterde tolerantie kan worden gerealiseerd met behulp van Parlodel SRO. Dit bleek inderdaad het geval. Vooral misselijkheid en orthostase kwamen minder voor in de met Parlodel SRO behandelde groep van patiënten. Daardoor kan een eenvoudige en betere introductie van deze dopamine-agonist worden bereikt bij een groter aantal Parkinson patiënten.

Hoofdstuk 8 is een weergave van enkele studies met de dopamine-agonist apomorphine, zoals deze konden plaatsvinden in de werkgroep neurofarmacologie van het ziekenhuis Medisch Spectrum Twente in Enschede. Apomorphine is onstabiel, moeilijk oplosbaar en lokaal toxisch, maar bij gebruik parenteraal ontstaat een bijna wonderlijke en snelle antiparkinsonwerking; een verbetering die in veel opzichten gelijkt - ook in snelheid - op de verbetering van myasthenie symptomen na Tensilon injectie.

Hoofdstuk 9 beschrijft een onverwachte bijwerking van antidepressieve medicamenteuze behandeling bij enkele Parkinson patiënten. Na gebruik van Fluoxetine medicatie ontstond een toename van Parkinsonverschijnselen, mogelijk veroorzaakt door indirecte dopamine-antagonistische eigenschappen van deze serotonine re-uptake remmer. Deze casuïstische mededeling bevestigt de sterke koppeling tussen de neurotransmitters Serotonine en Dopamine bij de pathogenese van klachten en verschijnselen van de Ziekte van Parkinson.

Hoofdstuk 10 beschrijft de gunstige effecten van een lage dosering van het atypische neurolepticum Clozapine bij de tremor van Parkinson patiënten. Clozapine heeft een D1/D2 ratio die hoger is dan bij de conventionele neuroleptica en in combinatie met aangetoonde serotonerge eigenschappen van dit preparaat is wellicht een verklaring te vinden voor het zo bijzondere antitremor effect. Clozapine kan echter een fatale agranulocytose veroorzaken, zodat het voorschrijven van dit preparaat aan strikte regels, voor wat betreft laboratorium-controles onder verantwoordelijkheid van de voorschrijvende arts, is gebonden.

Hoofdstuk 11 geeft een historisch overzicht van de neurofarmacologische ontwikkelingen bij de Ziekte van Parkinson en geeft de consequenties voor de farmacotherapie bij deze ziekte in grote lijnen aan.

De hoofdstukken 12 en 13 geven een samenvatting van de verschillende pathogenetische en neurofarmacologische ontwikkelingen.

Ieder hoofdstuk is een weergave van een publicatie. Het geheel van artikelen dat aldus door bundeling is ontstaan, probeert meer inzicht te verschaffen in het enigma dat de Ziekte van Parkinson is.